

FACULTÉ DE MÉDECINE ET DE PHARMACIE DE LYON

Année Scolaire 1930-1931 N° 72

La Théobromine et son action thérapeutique

THÈSE

PRÉSENTÉE

à la FACULTÉ de MÉDECINE et de PHARMACIE de LYON

et soutenue publiquement le 20 Novembre 1930

POUR OBTENIR LE GRADE DE DOCTEUR EN MÉDECINE

PAR

Jean HANNEQUIN

Diplômé d'Hygiène et de Microbiologie

Elève de l'Ecole du Service de Santé Militaire

Né le 18 Mai 1905 à VINCENNES (Seine)



LYON

Imprimerie BOSC Frères & RIOU

42, Quai Gailleton, 42

1930

La THÉOBROMINE et son ACTION THÉRAPEUTIQUE

FACULTÉ DE MÉDECINE ET DE PHARMACIE DE LYON

Année Scolaire 1930-1931 N° 72

La Théobromine et son action thérapeutique

THÈSE

PRÉSENTÉE

à la FACULTÉ de MÉDECINE et de PHARMACIE de LYON

et soutenue publiquement le 20 Novembre 1930

POUR OBTENIR LE GRADE DE DOCTEUR EN MÉDECINE

PAR

Jean HANNEQUIN

Diplômé d'Hygiène et de Microbiologie

Elève de l'Ecole du Service de Santé Militaire

Né le 18 Mai 1905 à VINCENNES (Seine)



LYON

Imprimerie BOSC Frères & RIOU

42, Quai Gailleton, 42

1930



PERSONNEL DE LA FACULTE

Doyen honoraire	M. L. HUGOUNENQ
Doyen	M. J. LEPINE
Assesseur	M. ROLLET

PROFESSEURS HONORAIRES

MM. AUGAGNEUR, CAZENEUVE, ROQUE, LANNOIS, HUGOUNENQ, ROCHET, BARRAL.

PROFESSEURS

Cliniques médicales	MM. PIC
Cliniques chirurgicales	PAVIOT
Clinique obstétricale et Accouchements	TIXIER
Clinique ophtalmologique	BERARD
Clinique des maladies cutanées et syphilitiques	VORON
Clinique neurologique et psychiatrique	ROLLET
Clinique des maladies des enfants	NICOLAS
Clinique des maladies des femmes	LEPINE (J.)
Clinique d'oto-rhino-laryngologie	MOURIQUAND
Clinique des maladies des voies urinaires	VILLARD
Clinique chirurgicale, infantile et orthopédie	COLLET
Physique biologique, Radiologie et Physiothérapie	GAYET
Chimie biologique et médicale	NOVE-JOSSERAND
Chimie organique et Toxicologie	CLUZET
Matière médicale et Botanique	FLORENCE
Parasitologie et Histoire naturelle médicale	MOREL
Anatomie	BRETIN
Histologie	GUIART.
Physiologie	LATARJET
Pathologie Interne	POLICARD
Pathologie et Thérapeutiques générales	DOYON
Anatomie pathologique	FROMENT
Chirurgie opératoire	CADE
Médecine expérimentale et comparée et bactériologie	FAVRE
Médecine légale	PATEL
Hygiène	ARLOING (F.)
Thérapeutique	Etienne MARTIN
Pharmacie et Pharmacologie	COURMONT (P.)
Hydrologie thérapeutique et climatologie	SAVY
	LEULIER
	PIERY

PROFESSEURS TITULAIRES SANS CHAIRE

Chargé d'un cours de Pathologie externe	MM. VALLAS
Propédeutique de gynécologie	CONDAMIN

CHARGES DE COURS COMPLEMENTAIRES

Anatomie topographique	MM. THEVENOT. (Léon)
Puériculture et hygiène de la première enfance	RHENTER
Chirurgie expérimentale	TAVERNIER
Applications du radium	NOGIER
Stomatologie	TELLIER

AGREGES

MM.	MM.	MM.	MM.
NOGIER	CHALIER (Joseph)	MARTIN (Joseph)	CHAMBON
ROCHAIX	NOEL	ROCHET (Ph.)	CIBERT
RHENTER	DUMAS	WERTHEIMER	EPARVIER
MAZEL	DUFOUT	GATE	GUILLEMINET
SANTY	DEVIC	BERNHEIM	MORENAS
CHALIER (André)	GABRIELLE	DECHAUME	ROCHE.
	MANCEAU	POLLOSSON	REBATTU ch.

M. BAYLE, Secrétaire.

EXAMINATEURS DE LA THESE

MM. SAVY, président ; CORDIER, assesseur ;

CHALIER J. et BERNHEIM, agrégés

La Faculté de médecine de Lyon déclare que les opinions émises dans les dissertations qui lui sont présentées doivent être considérées comme propres à leurs auteurs, et qu'elle n'entend leur donner ni approbation ni improbation.

A LA MÉMOIRE DE MON FRÈRE PAUL

Maintenant j' imagine sa tombe africaine, tertre délaissé. Comme il m'est triste de n'y pouvoir déposer ces modestes pages et sentir près de lui tout le poids du souvenir.

A MES PARENTS

A MES AMIS

A MON MAÎTRE ET PRÉSIDENT DE THÈSE,

MONSIEUR LE PROFESSEUR SAVY,
Chevalier de la Légion d'Honneur,

Qui fut pour moi le meilleur des maîtres et m'a toujours témoigné la plus affectueuse sollicitude.

Il m'a fait le grand honneur d'accepter la présidence de cette thèse. Qu'il soit assuré de ma profonde gratitude et de mon respectueux attachement.

A MONSIEUR LE DOCTEUR P. DELORE

Nous le remercions de l'aide qu'il apporta à l'élaboration de cette thèse.

A MES MAITRES CIVILS ET MILITAIRES

A MES CHEFS



Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41553621_0014

Introduction

De toutes les médications diurétiques, il n'en est guère qui aient connu la vogue de la théobromine. Peu nuisible, trop facilement maniable peut-être, elle eut le sort commun aux remèdes actifs. Elle s'échappa de son véritable domaine.

Lorsque, nouvelle venue, elle fit son apparition dans la pharmacopée, elle n'eut d'abord qu'un rôle bien effacé. Sœur pauvre de la caféine, elle venait en second ordre comme « médicament d'épargne ».

Ce fut Schröder qui établit son action diurétique en 1888. Puis Widal lui alloua sa véritable place dans la thérapeutique, la considérant comme le meilleur des diurétiques déchlorurants.

Elle eut alors un succès qui outrepassa ses véritables mérites, ce fut le diurétique à la mode et les indications les plus diverses lui furent attribuées.

Il faut avouer que bien des affections hydropigènes ne profitent guère des médications diurétiques. Il était tout naturel que, dès son apparition, la théobromine y fut essayée. On ne se soucia pas si la rétention hydrique

ainsi traitée résultait d'un défaut d'élimination des chlorures.

Puis, les infections, les auto-intoxications furent soumises à son action, sans grand succès d'ailleurs.

Cet emploi désordonné décevra le praticien dans ses exigences. Lassé de ses trop grandes variations, il évitera de la prescrire.

Elle doit garder, cependant, une place d'honneur dans le chaos de notre thérapeutique. *C'est un diurétique merveilleux dans les néphrites hydropigènes* et les œdèmes des asystoliques.

« On peut dire encore aujourd'hui que la théobromine continue d'être prescrite dans les maladies où elle n'a que faire. Or, à une époque où le métabolisme de l'eau et la pathologie des œdèmes sont à l'ordre du jour, où l'on a mieux délimité le domaine de la rétention chlorurée, où l'on aperçoit de plus en plus la multiplicité et la complexité des facteurs qui déterminent la rétention aqueuse dans l'organisme, il n'est peut-être pas inutile de revenir sur la question de la théobromine, de faire la somme des notions pharmacodynamiques qui sont à la base de son emploi et de mettre en parallèle les résultats que l'on en obtient dans les diverses circonstances cliniques où on la fait intervenir, de se demander si c'est un diurétique général ou limité dans son emploi à quelques indications ». (Savy et Delore).

Ce sont les observations qui ont servi à MM. P. Savy et P. Delore pour établir leur article : « Etude critique de l'action diurétique de la théobromine ». (*Journal de Méd. de Lyon*, 3 mars 1930, que nous allons relater et qui font l'objet du présent travail.

CHAPITRE PREMIER

Les diurétiques en général

Il est vraiment curieux de constater que ces médicaments, dont nous connaissons si mal le mode d'action, sont employés depuis la plus haute antiquité.

« Hippocrate, qui faisait, de l'urine de ses malades, une étude si minutieuse au point de vue du diagnostic et du pronostic des affections morbides, a pu juger, sainement des effets thérapeutiques de quelques médicaments diurétiques. Il prescrivait volontiers les boissons aqueuses, la scille, le nitre, le vin blanc ». (Serr. Th. Toulouse, 1904).

Pour l'étude historique des diurétiques en général, on trouvera dans l'étude du professeur Pic sur les médicaments diurétiques (Congrès français de médecine. Lyon 1911), un travail complet.

Les médicaments diurétiques sont des agents thérapeutiques capables d'augmenter la quantité d'urine secrétée par le rein. (Pic).

La liste des diurétiques est fort longue, et chacun eut

son heure de vogue, bientôt remplacée par un dédain profond. Cependant certains ont conservé une faveur méritée et ont pris la tête de ce lot imposant. Telle la théobromine qui, cependant, ne date que de peu.

Les diurétiques ont été classés de diverses façons, suivant les conceptions des auteurs qui s'attachaient à mettre ainsi en relief leur point de vue particulier. De cette façon furent envisagées des classifications portant, soit sur la nature chimique des produits, soit sur les effets observés, soit sur leur mode d'action. Elles détiennent toutes une part plus ou moins grande de la vérité, et il faut ajouter en outre que l'étude pharmacodynamique de ces diurétiques ne permet pas encore de baser sur elle un système définitif.

C'est pourquoi des auteurs modernes se sont contentés de classification d'attente.

A. Pic classe ainsi les diurétiques :

- 1° diurétiques hydriques ; ex. : l'eau, les tisanes ;
- 2° diurétiques chloruriques ou déchlorurants, parmi lesquels il cite les diurétiques de la série xanthique, les cardiotoniques et les chlorures ;
- 3° diurétiques azoturiques ou désazoturants (scille, sucre) ;
- 4° diurétiques à action indéterminée (azotate de potasse, urée).

Dans son cours de thérapeutique, le professeur Savy ordonne plus simplement les diurétiques de la façon suivante, sans préjuger de leur mode d'action :

- 1° Les boissons et les tisanes ;
- 2° Les sucres ;
- 3° La série xanthique ;

4° Sels de potassium et de calcium ;

5° Sels de mercure ;

6° Tonicardiaques ;

7° Scille.

Dans quel but utilise-t-on un diurétique ?

1° Pour évacuer les œdèmes ;

2° Pour évacuer les produits toxiques.

De là résultent des indications nombreuses que nous résumons rapidement.

On emploie les diurétiques dans toutes les affections hydropigènes : dans l'asytolie, dans le blocage du rein au cours des néphrites, dans la cirrhose du foie, dans les œdèmes cachectiques.

Dans les œdèmes et épanchements localisés, dans les inflammations locales avec exsudation œdémateuse (pleurésie, péritonite, phlébite).

Dans les infections et intoxications, les résultats sont peu brillants, et très difficiles à apprécier.

Parmi tous ces médicaments, nous avons entrepris l'étude de la théobromine, travail que nous conseilla notre Maître, M. le professeur Savy.

CHAPITRE II

Historique

La théobromine a été découverte par Schröder, qui l'a retirée de la semence du cacao. C'est en 1842 que Woskresensky, le premier, l'a obtenue pure et dès lors on a commencé à l'employer comme tonique.

En 1843, après les nouvelles expériences de Schröder, qui a démontré sa supériorité sur la caféine par l'absence d'action sur le système nerveux central et les centres vaso-moteurs, Boutigny d'Evreux, a proposé de l'incorporer directement au chocolat pour augmenter ses propriétés nutritives. Plus tard on la regarde comme un aliment d'épargne et Gübler écrit même ce qui suit : « La Théobromine est une substance dont la puissance dynamophore est incomparablement supérieure à sa masse et qui maintient la force sans réparer les tissus ».

En 1857, on étudie déjà le côté physiologique de la Théobromine en faisant de nombreuses expériences sur les animaux.

Mitscherlich, en 1859, continue les expériences sur dif-

férents animaux et trouve que la théobromine et la caféine ont une même action diurétique, mais que la dose mortelle est différente : la théobromine est moins toxique que la caféine.

Schroeder, de nouveau en 1888, en l'expérimentant sur les animaux, a démontré nettement l'action diurétique de la théobromine, à condition que le rein soit sain et fonctionne bien. Puis Gram, en 1890, reprend l'étude de la théobromine ; il l'emploie dans l'asystolie et l'anasarque, mais sous forme de salicylate de soude et de théobromine ; c'est la diurétine, il constate une diurèse abondante même chez des malades qui avaient pris antérieurement, mais sans succès, de la caféine, de la digitale, de la spartéine. Sur des reins atteints de néphrite ancienne, il ne constata aucun succès de la diurétine.

Plusieurs auteurs, à la suite d'assez nombreuses expériences, démontrent que si la caféine, sa proche parente en composition chimique, agit sur le système nerveux et le rein, la théobromine n'agit que sur l'épithélium rénal.

Puis nous trouvons la thèse de Mme Kouindjy-Pomerantz en 1890.

En 1891, paraissent les travaux de M. Drosdowsky, qui nous montrent bien l'heureuse action diurétique de ce médicament sur les malades atteints d'affections cardiaques et rénales, puis une communication de G. Sée à l'Académie de médecine de 1893, une observation publiée par Hallopeau à la Société de thérapeutique et la discussion de Ferrand, Bardet et Huchard en 1896.

Ce dernier insiste tout particulièrement sur l'action diurétique de la théobromine dans les maladies cardiaques et rénales. Il la considère comme supérieure à la

caféine et à la digitale et ajoute qu'elle agit directement sur l'épithélium rénal. Bardet signale l'influence de la théobromine sur la tension artérielle, qu'elle augmente ; mais Ferrand montre le contraire, c'est-à-dire que, d'après lui, la tension artérielle baisse, tandis que la diurèse s'établit.

La même année, M. Margoulis constate l'action diurétique de la théobromine, en ajoutant qu'elle augmente la tension artérielle et ralentit le pouls.

En 1897, Baronaki obtient de bons résultats chez les vieillards asthéniques.

En 1903, Le Noir et Jean Camus constatent une action rapide et assez éphémère de la théobromine et de la caféine.

Widal et Javal, en 1903, concluent ainsi : « La diète chlorurée, telle que nous l'avons établie antérieurement, est la base du traitement chez le brightique en état de rétention chlorurée d'origine rénale... Mais les bienfaits du régime ne doivent pas nous empêcher de mettre en usage, chaque fois qu'il peut être utile de presser la déshydratation, les diurétiques rénaux qui ont déjà fait leurs preuves dans la pratique et qui sont de bons agents de déchloruration.

Courmont et Genet, dans une série de publications (*Lyon Médical*, 1904), ont étudié en même temps que l'importance de la pesée journalière pour le traitement des malades en puissance d'anasarque, le pouvoir déchlorurant de la digitale et de la théobromine chez les brightiques et les cardiaques.

Serr (Thèse de Toulouse, 1904) dit qu'on doit se préoccuper de savoir si la diurèse médicamenteuse porte

simultanément sur l'eau et les substances qui sont dissoutes dans l'urine.

Martinet, en 1906, montre le rôle dans l'action diurétique : 1° du noyau xanthique ; 2° de l'introduction des radicaux méthylés CII3 ; 3° de l'isomérisation.

Lœwi, en 1907, applique la méthode oncographique, et prouve l'action de la circulation rénale dans la diurèse obtenue.

L'action excito-sécrétoire sur l'épithélium fut démontrée histologiquement par Pizzini en 1910.

Le professeur Pic, en 1911, au Congrès français de médecine, estime que la théobromine est en même temps vaso-dilatateur et excitateur de la sécrétion épithéliale, cette dernière fonction étant peut-être conditionnée par la première.

En 1911, Sollmann et Pilcher signalent la dilatation considérable des vaisseaux rénaux si ceux-ci ont été préalablement resserrés par l'adrénaline.

En 1918, Spazio prouve qu'après l'administration de caféine, l'hydrémie diminue non seulement par augmentation de la diurèse, mais même quand les reins ont été préalablement enlevés.

En 1919, Feuillé recommande l'emploi de ce diurétique dès qu'un œdème ou un épanchement commence à se résorber et compare son action à celle de la cantharide.

En 1921, Haond, à Lyon, insiste sur son action déchlorurante, et établit le pronostic des néphrites hydropigènes d'après l'action de la théobromine.

Dans cette même année, Cushny et Lambic suggèrent un changement dans la perméabilité de la membrane glomérulaire.

En 1921-22, ce sont les travaux de Pouchet, de Radenac, de Benech, de Carnot, de Rathery, de Ritz, de Saint-Yves, de Jouisse, etc., sur l'allylthéobromine, produit soluble, donc injectable.

En 1924, Cushny écrit encore dans son traité « la théobromine peut être employée dans tous les cas dans lesquels il y a accumulation pathologique de liquide dans le corps, qu'elle soit d'origine cardiaque, hépatique ou rénale.

Puis ce sont toutes les indications disparates de la théobromine, les travaux de Fiessinger, qui la recommande dans l'anurie aiguë à des doses très faibles, dans l'urémie, dans les néphrites chroniques, etc.

Les travaux de Lian, qui la conseille dans l'hypodynamie du myocarde.

Sédillot la recommande dans l'asthme.

Ramond dans le ramollissement cérébral.

Et l'on pourrait citer ainsi tous les travaux plus ou moins récents qui traitent de la question.

Guillermou en 1929, fit sa thèse à Paris sur l'association calcium-théobromine dans le traitement des œdèmes des cardiaques et des cardio-rénaux.

Le docteur F. Arnaud, dans sa « Thérapeutique et Matière Médicale », 1930, la recommande dans les scléroses cardiaques même avec sclérose rénale, cardiopathies artérielles et lésions cardio-rénales.

En mars 1930, P. Savy et P. Delore font l'étude critique de l'action diurétique de la théobromine, ne laissant subsister que les indications essentielles. Cette thèse est inspirée de la teneur de cet article, et nos conclusions résument les idées de M. le professeur Savy sur l'emploi de la théobromine.

CHAPITRE III

Obtention de la théobromine

1° ORIGINE

On extrait la théobromine des semences de cacao. Elle existe cependant encore dans le thé, le café. On en trouve, mais à des doses infimes, dans la noix de kola, à côté de la caféine.

Les graines de cacao en contiennent de 0,8 à 3 pour 100 (Knapp et Wadsworth).

Le cacaoyer ordinaire (*Théobroma Cacao*, Linné) [de Théos (Dieu) et Broma (nourriture)] fait partie de la famille des malvacées. C'est un arbre de 10 à 12 mètres de haut, dont le fruit est une baie (vulgairement cabosse), ovoïde, allongée, à surface inégale, remplie d'une pulpe aqueuse, acide, qui unit entre elles les graines, celles-ci (15 à 40), empilées les unes sur les autres, ont à peu près la forme et la grosseur d'une amande dépouillée de sa coque.

Il est originaire des régions chaudes de l'Amérique

tropicale, du Mexique, et s'est répandu aux Antilles, à la Guyane, au Brésil, dans l'Inde.

On utilise la graine, qui est laissée à fermenter quelques jours, puis séchée au soleil.

2° EXTRACTION

Les coques de cacao fraîches ne contiennent pas de théobromine, ce n'est qu'au cours de la fermentation que celle-ci passe dans la coque, les graines laissent échapper un liquide riche en alcaloïdes qui vient la mouiller.

Les semences de cacao sont privées de matières grasses (beurre de cacao), par expression ; puis après pulvérisation, sont additionnées de la moitié de leur poids de chaux éteinte.

La masse est alors épuisée à l'ébullition dans un appareil à reflux ; avec 6 fois son poids d'alcool à 80°, qui dissout la théobromine. On épuise par l'alcool. Les liquides alcooliques filtrés, abandonnent par refroidissement la théobromine à l'état cristallisé. Par évaporation, ils fournissent une nouvelle quantité d'alcaloïdes. Le rendement en théobromine, à partir des semences, est compris généralement entre 1 et 1,6 pour 100.

3° SYNTHÈSE

Ce fut Fischer qui fit le premier la synthèse de la théobromine en partant de l'action de l'iodure de méthyle sur la xanthine plombique.

Cette xanthine, chauffée à reflux pendant 12 heures à 100° avec l'iodure de méthyle, donne la 3-7-diméthylxanthine qui n'est autre que la théobromine.

D'autres procédés de préparation synthétique ont été préconisés par Fischer, Böhrringer, Traube.

Ainsi Traube part de la méthylurée et de l'acide cyanacétique (acide qui résulte de l'action de l'acide monochloracétique sur le cyanure de potassium).

Propriétés physiques et chimiques

1° PROPRIÉTÉS PHYSIQUES

La théobromine a une saveur qui rappelle vaguement celle du cacao. Elle se présente sous la forme d'une poudre incolore, inodore. Elle cristallise en de très fines aiguilles microscopiques. Elle se sublime sans fondre vers 260°, en laissant un léger résidu.

Elle est très peu soluble dans l'eau, l'alcool, l'éther. Ainsi, elle se dissout dans 1600 parties de son poids d'eau à 17° (Codex). C'est dans le méthane trichloré bouillant qu'elle se dissout le mieux (dans 105 parties).

A l'inverse de la caféine et de la théophylline, elle est donc très peu soluble.

Elle n'agit pas sur la lumière polarisée.

2° PROPRIÉTÉS CHIMIQUES

La théobromine $C^7 H^5 N^4 O^2$ répond encore aux appellations suivantes : 3-7 diméthyl, 2-6 dioxypurine et 3-7 diméthylxanthine ou plus simplement diméthylxanthine, sans préjuger de la place des radicaux méthylés.

Cette substance, comme la plupart des dérivés de la

purine, joue indifféremment le rôle de base faible ou d'acide faible.

Elle se dissout dans les acides en donnant des sels cristallisés, exemple : le chlorhydrate de théobromine, le bromhydrate. Ce sont des composés peu stables, que décomposent les acides forts.

De même, elle se solubilise dans les liqueurs alcalines en donnant des sels ou théobrominates.

3° ESSAI

Elle doit être incolore, se sublimer vers 260° , sans fondre ni laisser de résidu sensible.

Elle donne un précipité rouge vif avec l'iodobismuthate de potassium, comme la caféine.

Il faut tenir compte de son degré de toxicité, qui varie de 0 gr. 15 à 0 gr. 36 par kilogramme d'animal.

Les impuretés du produit sont la cause d'intolérance pour certains échantillons.

4° RAPPORTS AVEC LES CORPS DE LA SÉRIE XANTHIQUE

Les dérivés du groupe de la purine sont aussi désignés sous le nom de bases puriques ou xanthiques. Ce sont des composés parmi lesquels on trouve des corps résultant de l'hydrolyse, des matières albuminoïdes dans l'organisme animal, tels que l'acide urique et la xanthine, et des alcaloïdes extraits des végétaux comme la théobromine et la caféine.

Tous ces dérivés se rattachent, par leur constitution, à un noyau commun, la purine.

Les alcaloïdes théobromine, théophylline et caféine

se rattachent directement à la dioxypurine ou xanthine et n'en diffèrent que par des méthylations plus ou moins nombreuses dans sa molécule.

La Théobromine est une 3-7 diméthylxanthine.

La Théophylline, son isomère, une 1-3 diméthylxanthine.

La Caféine, leur homologue supérieur, est une 1-3-7 triméthylxanthine.

CHAPITRE IV

Etude pharmacodynamique

La théobromine étant un produit insoluble, on l'administre surtout par voie buccale. Elle est absorbée facilement par la muqueuse intestinale.

Pour permettre l'absorption de la théobromine par voie parentérale, on a employé des produits légèrement différents, ainsi, la diurétine, qui est un salicylate bisodique de théobromine et l'allylthéobromine, qui est une triacoyl-dioxyurine.

Elle s'élimine rapidement et en majeure partie par l'urine, sous forme de monométhylxanthine, mais 32 pour 100 du produit échappent à cette décomposition et passent au travers du filtre rénal sans modification. Pour Villejean, elle passerait inaltérée. Ce furent Boudzinski et Gottlieb qui étudièrent cette transformation dans l'organisme de la théobromine en monométhylxanthine.

Elle ne s'accumule pas et n'entraîne pas d'accoutumance.

Chez le sujet sain, à l'inverse de ce que l'on pourrait croire, elle ne provoque pas une augmentation notable de la quantité d'urine, et cette augmentation n'est d'ailleurs que transitoire et très peu marquée, puis le produit reste ensuite sans action, aux doses courantes. Pour Le Noir et Camus « chez le sujet normal, la théobromine a peu d'action, aux doses auxquelles nous l'avons donné.... Quand l'effet existe cette action se montre le premier jour et diminue les jours suivants ».

En reprenant une observation de Geissler, nous constatons que le produit n'est efficace que le premier jour de la médication, en augmentant la diurèse de 500 gr., puis, dans les 4 jours de la cure, la diurèse n'est plus modifiée.

Sollmann n'admet qu'un faible effet diurétique.

Raphael, en 1904, trouva que la théobromine n'augmente la quantité d'urine que de 2 pour 100 pour 0 gr. 50 de théobromine, de 14 p. 100 pour 1 gr. 50, de 53 p. 100 pour 3 gr. Cela est beaucoup moins que l'augmentation donnée par la consommation supplémentaire de 1 litre d'eau ou de bière (100 p. 100).

Et, au cours de l'expérimentation réalisée, les auteurs ajoutent qu'il fallut un supplément d'eau pour continuer la diurèse.

Personnellement, nous pensons que la théobromine est sans action chez l'individu sain et, si elle agit, ce n'est que très peu et transitoirement.

Après avoir établi notre courbe de diurèse habituelle, nous avons pris de la théobromine durant quatre jours, en évitant de modifier la quantité de nos boissons. Nous

n'avons pas constaté de résultats sensibles et la cessation de la cure ne changea en rien les chiffres habituels.

Savy et Delore ont donné les produits à divers sujets hospitalisés, non suspects de rétention aqueuse, et ils n'ont jamais constaté d'action diurétique. Ils l'ont donné dans des cas de sciatique, d'hydarthrose gonococcique bénigne, de lithiase vésiculaire, et la quantité d'urine ne fut jamais modifiée.

La théobromine est généralement sans action sur les voies digestives ; cependant, G. Sée l'a vue déterminer des vomissements et des nausées. Il propose pour les éviter de fractionner les doses par 0 gr. 50. Actuellement, on admet que ces accidents tiennent surtout aux impuretés du produit.

Ce médicament passait pour être sans action sur les centres nerveux (v. Schroeder). Et pour G. Sée, il ne produirait ni excitation, ni insomnie, ni agitation, ni somnolence, ni tremblements, quelle que soit la dose prescrite. Pour Huchard, elle déterminerait dans 10 p. 100 des cas, et à des doses variables suivant les sujets, une céphalée plus ou moins violente, dite « céphalée en casque », souvent intolérable, plus rarement quelques phénomènes d'excitation cérébrale, des nausées et des vomissements. Ces phénomènes ressortissent aussi des impuretés de la théobromine.

Pour Manquat, c'est la céphalalgie qui est le plus fréquent des accidents de la théobromine, il l'a observée avec des doses de 1 gr. 50 et quelquefois 1 gr. par jour. Pic a vu se développer, sous l'influence de hautes doses, de la confusion mentale et des troubles gastro-intestinaux.

Elle n'agit pas sur la pression artérielle, suivant G. Sée, et n'exercerait aucune influence sur le cœur. Pour Huchard, l'impulsion cardiaque est plus forte et moins accélérée.

Elle n'agit en aucune façon sur le système respiratoire de l'individu normal. Dans les cas d'anasarque, elle améliore la dyspnée surtout par le fait qu'elle diminue les épanchements et vide les œdèmes.

L'effet principal de la théobromine est de provoquer une diurèse parfois énorme, qui peut même aller jusqu'à 10 p. 100 du poids du corps. Autrefois, on admettait que c'était un diurétique vrai, c'est-à-dire purement quantitatif, qui ne déterminait aucune modification dans la qualité de l'urine. Widal et Javal ont démontré, par des dosages rigoureux, qu'il s'agissait en réalité d'une élimination portant non seulement sur la quantité des urines, mais électivement sur leur teneur en chlorures. La théobromine est un diurétique déchlorurant, susceptible d'être un bon adjuvant de la cure de déchloruration au cours des néphrites et des cardiopathies.

Ce fait fut d'ailleurs vérifié par Bellon, élève du Professeur Pic, non seulement chez l'homme, mais aussi chez le lapin, et il constata que le taux des chlorures urinaires s'élevait, après administration de théobromine, de 0 gr. 42 à 1 gr. 40.

Grunwald montra que le lapin dont l'organisme a été appauvri en chlorures au point de ne plus excréter que des traces de sel peut, sous l'influence de la théocine, émettre de nouveau une urine notablement riche en chlorures.

C'est pourquoi Pic classe ce médicament parmi les diurétiques déchlorurants.

Les anciennes discussions qui ont eu leur siège à la Société de Thérapeutique en 1896, entre Huchard, qui soutenait l'action purement locale sur l'épithélium rénal, Bardet qui soutenait que l'augmentation de tension artérielle était le facteur de la diurèse, et Ferrand qui montrait que la tension artérielle baissait quand la diurèse s'établissait, nous semblent actuellement dépourvues d'intérêt.

Nous inspirant du travail de notre maître, Monsieur le Professeur Savy, et de Delore, nous étudierons à la suite les processus suivants :

- 1° Action sur l'épithélium rénal.
- 2° Action sur la circulation rénale.
- 3° Action sur le cœur.
- 4° Action sur la tension artérielle.
- 5° Augmentation de la partie filtrable du sang.

I. ACTION SUR L'ÉPITHÉLIUM RÉNAL

Von Schröder (1888) a fait admettre que la diurèse des xanthiques résultait d'une excitation exclusive de la cellule rénale. Son expérience, d'après laquelle les reins privés de leurs connexions nerveuses, continuaient à sécréter sous l'influence de la théobromine, semblaient démontrer l'action diurétique directe, épithéliale pure de ce médicament, et son indépendance, soit du système nerveux, soit de la circulation générale.

En réalité, l'action excito-sécrétoire sur l'épithélium

subsiste : elle fut démontrée par Pizzini qui observa les granulations de sécrétion (grains de ségrégation de Renault) débutant dans la région du noyau des cellules des tubuli, cheminant dans la cellule sécrétoire en passant à travers la bordure en brosse.

Auchard, Pizzini confirment le caractère purement épithélial de l'action diurétique indépendante du système nerveux.

En outre, si on expérimente sur des reins isolés, on constate que la diurèse augmente si l'on injecte dans les vaisseaux de la théobromine. Ce fait établit encore le mieux l'action directe du produit sur l'épithélium rénal.

Pour Gottlieb et Magnus, c'est en s'éliminant au niveau de la cellule à batonnets que les bases xanthiques excitent la diurèse.

Certains admettent cette action directe sur la cellule rénale, mais ils invoquent, en outre, une diminution de la réabsorption au niveau des tubuli contorti, plutôt qu'une stimulation de la sécrétion urinaire.

Quels sont, en effet, les phénomènes qui président à cette action au niveau de la cellule ? Est-ce un phénomène physique de capillarité, de perméabilité ; est-ce un changement momentané de la membrane glomérulaire (Cushny et Lambic 1921) ? Ces dernières interprétations ne semblent, actuellement, que de pures hypothèses.

II. ACTION SUR LA CIRCULATION RÉNALE

Pour Schröder n'existait, en effet, que le mode d'action sur la cellule. Ce n'est pas le seul. Rien ne prouve

que la section du pédicule nerveux du rein réalise une circulation rénale invariable.

Phillips et Bradford ont observé les premiers que la diurèse due aux xanthiques est presque parallèle à l'augmentation du volume des reins.

O. Lœwi a démontré de son côté, de façon décisive, que la diurèse caféinique s'accompagnait de modifications circulatoires dans le rein, puisque le sang de la veine rénale prenait l'aspect artériel sous l'influence de la caféine, et même que le rein augmentait de volume globalement, par la méthode de l'oncographe (1905, 1907). Ces expériences furent réalisées aussi avec la théobromine et donnèrent sensiblement des résultats identiques.

Cette augmentation de circulation peut très bien, même dans l'expérience de Schröder, être conditionnée par une action vaso-dilatatrice des filets et des centres vasomoteurs existant dans les parois même des artérioles du rein (Lœwi).

Si on a préalablement provoqué une vaso-constriction des vaisseaux rénaux par l'adrénaline, la théobromine provoque une dilatation considérable de ceux-ci (Sollmann et Pilcher).

Lorsqu'on administre un corps xanthique dans les néphrites expérimentales, on voit au bout d'un certain temps, que la diminution de la diurèse est accompagnée de la diminution de la réaction oncométrique ; c'est là une preuve que l'action diurétique est liée à la circulation glomérulaire et non à l'épithélium tubaire (Sollmann).

Pour le Professeur Pic, la théobromine et les diuréti-

ques de la série xanthique sont, en somme, en même temps vazo-dilatateurs et excitateurs de la sécrétion épithéliale, cette dernière fonction étant peut-être conditionnée par la première.

Carnot et Rathery en ajoutant de l'allylthéobromine au liquide de perfusion rénale ont augmenté considérablement les débits sanguins et urinaires.

3° ACTION SUR LE CŒUR

En raison de ses affinités avec la caféine, dont elle est l'homologue inférieur, les recherches se sont orientées sur l'action de la théobromine sur la fibre cardiaque.

Elle fut d'abord considérée comme nulle par Schröder, Huchard, Martinet. Puis la question fut reprise et très discutée. Pour certains l'action cardiaque directe serait même la plus importante et ils lui subordonneraient l'action diurétique. Pour d'autres, la théobromine influence favorablement le muscle cardiaque, mais de façon indirecte, secondaire à la diurèse qui, en supprimant les œdèmes, facilite la circulation.

D'après l'expérimentation de Dreser, Pouchet, Schmiedberg, la théobromine agit sur les muscles striés et, sous son influence, le myocarde se contracte avec plus de force.

Actuellement, cette action toni-cardiaque est admise (Henrijean), mais elle est bien inférieure à celle de la caféine.

IV. ACTION SUR LA TENSION ARTÉRIELLE

En tout cas, ce n'est pas l'hypertension qui commande au processus car, en ce qui concerne la théobromine, il est constant que la diurèse se produit avec une diminution de tension. Bardet avait soutenu l'augmentation de celle-ci. Ferrand montrait que la pression artérielle baissait lorsque la diurèse s'établissait. Au cours de leur étude sur l'action des diurétiques dans les néphrites expérimentales, Théodari et Giurèa ont constaté que la théocine a toujours fait baisser la tension.

V. AUGMENTATION DE LA PARTIE FILTRABLE DU SANG

La quantité de liquide filtrable dépend de la capacité d'imbibition et d'absorption des colloïdes du sang et des tissus. On sait que celle-ci est modifiée par de nombreux facteurs et notamment par les variations de la concentration en ions H. Or, il y a lieu de penser que le groupe de la caféine détermine un changement analogue, diminuant la capacité d'imbibition des colloïdes et, par suite, libérant de l'eau et des sels pour la filtration rénale. C'est prouvé par le fait que la caféine amène le sang à perdre du liquide, non seulement dans la diurèse, mais même quand les reins ont été préalablement enlevés (Spaio 1918). Cette libération de liquide à partir du plasma sanguin doit faciliter la filtration rénale.

Actuellement on admet que la diurèse théobromique est due aux facteurs suivants : augmentation de la circulation dans les reins, augmentation de la fraction du liquide filtrable du sang. L'action toni-cardiaque existe mais est accessoire et l'action épithéliale directe, autre-

fois exclusive, doit subsister quoiqu'elle soit fortement discutée.

Au cours de ce chapitre on a pu remarquer que nous mettions souvent en parallèle la théobromine et la caféine. En effet, ces deux corps appartiennent au groupe des bases puriques. Leur molécule est constituée par un même noyau, le noyau xanthique, qui semble leur conférer, ainsi qu'aux bases xanthiques, une action rénale et cardiaque.

Martinet a mis en évidence le rôle joué dans l'action diurétique : 1° du noyau xanthique, 2° de l'introduction de radicaux méthylés, 3° de l'isomérisation.

L'étude de la molécule de la théobromine comparée à celle de la caféine, permet d'appliquer à ces deux corps et aux dérivés xanthiques en général les belles conceptions de Dujardin-Beaumetz, de Bardet et de Keane sur les propriétés pharmacodynamiques des médicaments et leur rapport avec leur constitution moléculaire.

La caféine est une triméthylxanthine, elle est plus toni-cardiaque que diurétique ; la théobromine est une diméthylxanthine et agit mieux comme diurétique que comme cardiaque.

CHAPITRE V

Toxicité. Accidents d'intolérance

La théobromine fut expérimentée sur les animaux par Mitscherlich qui établit les doses mortelles.

Elle tue la grenouille à 1/16 gr., le pigeon à 0 gr. 50 centigr., le lapin et le chien à 1 gr par kilogr. d'animal.

Le temps au bout duquel la théobromine tue, dépend de la quantité de médicament ingéré et de la bonne ou mauvaise absorption chez l'animal.

Les symptômes diffèrent : suivant que la dose est forte et bien absorbée, ou que l'absorption est lente. Dans le premier cas on a des convulsions, dans le second on observe de la faiblesse musculaire, de la somnolence, de la courbature, de la dyspnée, du ralentissement cardiaque, de l'arythmie.

En outre, la quantité d'urine ne varie pas et il a observé très rarement la tendance aux nausées et vomissements.

A l'autopsie, il a trouvé les muscles et le cœur dilatés, le poumon et tout le tube digestif couverts d'ecchymoses.

Mme Kouindjy-Pomerantz a repris ces expériences ; il lui a fallu 6 grammes pour tuer un chien de 5.500 grammes. La toxicité de la diurétine peut être estimée à 1 gramme environ par kilogramme d'animal (Kouindjy-Pomerantz) ou 0 gr. 70 (Sabashnikoff).

En injection intramusculaire, la diurétine provoque quelquefois des abcès (Kouindjy-Pomerantz).

Elle est très peu toxique pour l'homme. On ne cite pas de cas mortels dans la littérature médicale qui soient dus à ce médicament.

Cependant ce produit cause des accidents d'intolérance dans certains cas, assez rares d'ailleurs.

Nous avons passé ces inconvénients en revue dans le chapitre précédent, et nous indiquerons brièvement les troubles parfois constatés :

Troubles gastriques, nausées, vomissements.

Troubles urinaires, hématurie, oligurie, irritation vésicale (Pouchet).

Troubles nerveux, parmi lesquels il convient surtout de citer la céphalée (10 p. 100 des cas suivant Huchard), et plus rarement des vertiges, du délire hallucinatoire (Pic) et même un état syncopal (Carnot).

On a attribué ces accidents aux impuretés du produit, et il n'est pas indifférent de prescrire une théobromine bien purifiée qui, en les évitant, permet l'emploi de doses plus élevées.

Il importe surtout de cesser l'emploi de cette thérapeutique dès l'apparition de cette céphalée en casque et de ne pas la confondre avec la céphalée fréquente des hypertendus et des urémiques.

Quoique peu toxique, ce médicament irrite et conges-

tionne le rein. On prescrit trop souvent la théobromine par cures prolongées ou fréquemment répétées pendant des mois, sans s'inquiéter de la réaction du rein ; si celle-ci est nulle ou bien s'atténue et disparaît, il n'est guère de raison de continuer le médicament, qui ne peut plus que nuire, sans amener d'amélioration.

Il semble bien qu'il existe une *idiosyncrasie* particulière à ce médicament ; en ce cas, les malades, loin de profiter de son action, en supportent les inconvénients (céphalée en casqué).

CHAPITRE VI

La Théobromine en clinique

La théobromine est utilisée dans un grand nombre d'affections. Nous les passerons successivement en revue, débutant par les maladies heureusement influencées, pour aboutir aux indications plus discutées.

Nous étudierons donc l'emploi de ce produit :

- 1° Dans les affections rénales ;
- 2° Dans les affections cardiaques ;
- 3° Dans d'autres affections.

I. — Maladies du rein et théobromine

La théobromine est principalement employée dans les affections rénales. C'est d'ailleurs dans ce domaine qu'elle a le plus de succès, surtout en ce qui concerne la néphrite chlorurémique.

Widal a montré que la théobromine est le diurétique des rétentions chlorurées et qu'il faut l'associer au régime déchloruré.

« Les bienfaits du régime déchloruré ne doivent pas nous empêcher de mettre en usage, chaque fois qu'il peut être utile de presser la déshydratation, les diurétiques rénaux qui ont déjà fait leurs preuves dans la pratique et qui sont de bons adjuvants du traitement diététique, parce qu'ils sont d'excellents agents de déchloruration. » (Widal et Javal).

En parlant ainsi, ils avaient surtout en vue la théobromine. Cette manière de voir était basée sur des observations probantes. Nous en rapportons une :

Il s'agit d'un malade âgé de 53 ans, éthylique, et qui présentait alors tout le tableau clinique d'une néphrite chronique hydropigène.

Widal le soumet d'abord au régime déchloruré qui n'agit que faiblement, puis il recourt à l'emploi de la scille qui reste sans résultat.

« La théobromine a donné, au contraire, des résultats remarquables. Pendant les quatre jours où ce médicament a été absorbé à la dose quotidienne de 2 grammes, le poids est tombé de 6 kilos 300, soit de 1.575 grammes en moyenne par jour ; la quantité urinaire est montée de 1.045 à 3.675 centimètres cubes par jour, l'œdème, qui était énorme, a presque complètement disparu, l'albuminurie, qui dépassait un gramme par litre, est tombée à des quantités indosables ; l'élimination des chlorures urinaires, qui était dans la période antérieure de 3 gr. 85 en moyenne par jour, est montée au taux considérable de 18 gr. 68.

La théobromine a déterminé une véritable résurrection de l'état général du malade. Elle a fait presque complètement disparaître l'albuminurie, elle a provoqué l'effondrement des œdèmes et occasionné une véritable crise polyurique et polychlorurique chez ce malade dont on n'avait pas changé le régime alimentaire, dont la chloruration était restée immuable et dont on avait ni augmenté ni diminué la quantité de boissons.

Pour montrer que cette amélioration était due uniquement à l'action du médicament, nous avons fait la contre-épreuve. Pendant une période de trois jours, nous avons donné le même régime alimentaire, mais sans théobromine ; immédiatement le poids a augmenté de 2.150 gr., soit d'une moyenne de 717 gr. par jour. Les urines sont tombées de 2 l. 300 le premier jour à 1.550 gr. le deuxième jour, à 1.400 gr. le troisième. L'albuminurie a repris une marche ascensionnelle s'élevant à 0 gr. 25, 0 gr. 50, 0 gr. 80. L'élimination des chlorures urinaires est tombée à 9 gr. 96 le premier jour, à 5 gr. 84 le deuxième jour, à 4 gr. 81 le troisième jour. L'œdème a augmenté, le poids s'est élevé.... »

Peu de temps après, J. Courmont, qui travaillait dans le même sens, publiait des résultats confirmatifs.

P. Cordier, élève de J. Courmont et Genet, reprit leurs observations, avec dosage des chlorures urinaires et pesée des malades tous les trois jours (depistage du pré-œdème).

Pour P. Cordier, l'emploi de la balance a double avantage. :

1° Elle peut remplacer avantageusement tous les

autres moyens de surveillance clinique (conservation des urines, dosage des chlorures).

2° Elle permet d'améliorer beaucoup la situation des malades en fournissant au clinicien des indications exactes sur la valeur de la rétention chlorurée.

Haond a établi un pronostic des néphrites hydropigènes en se basant sur l'efficacité de la théobromine :

a) Il porte un très bon pronostic : si l'action de la thérapeutique s'est fait rapidement sentir dès le deuxième ou troisième jour, si cette action provoque une diurèse et une hyperchlorurie importantes ; et si, enfin, l'action de la théobromine persiste après cessation de son emploi ;

b) Pronostic bien moins favorable, si l'action de la théobromine cesse brusquement avec le médicament ;

c) Pronostic mauvais, si le malade ne réagit que par de la polyurie simple sans hyperchlorurie notable. Le pronostic sera meilleur si cette polyurie persiste après l'épreuve ;

d) Pronostic franchement mauvais quand le malade ne réagira pas à la théobromine.

Widal et Ambard ont spécifié que le rein des brightiques oedémateux répond mieux aux incitations de la théobromine que le rein du sujet sain : Théobromine et chlorure de sodium seraient antagonistes.

Cependant la théobromine n'a pas que succès dans la pathologie du rein. Souvent elle reste inefficace.

Dieulafoy a d'ailleurs constaté que la théobromine, qui est un excellent diurétique, épuise parfois la fonction rénale sous prétexte de l'exciter.

« Il ne manque pas de cas où dans la néphrite à prédo-

minance épithéliale les effets des bases puriques sont entièrement défaut » (Mayor).

Pour Cushny, à partir d'un certain stade de la maladie, les cellules rénales deviennent incapables de répondre à la stimulation théobromique.

« En fait, chez ces malades déjà anciens, infiltrés de partout, que l'on voit parfois dans nos salles d'hôpital, la théobromine est le plus souvent inefficace et c'est devant la ténacité désespérante de leurs œdèmes que l'on est amené périodiquement au neptal et aux tubes de Southey ». (Savy et Delore).

Dans la néphrose lipoïdique, la théobromine reste impuissante. Savy et Delore l'ont constaté très nettement dans deux cas.

Dans les néphrites chroniques, non hydropigènes, avec ou sans rétention chlorurée sèche, elle paraît n'avoir qu'une efficacité douteuse. Le Noir et Camus ont étudié la théobromine dans les néphrites au moyen de la cryoscopie. Ils ont donné 6 fois chez 5 malades la théobromine aux doses de 1 gr. 50 à 2 gr. Dans tous les cas la diurèse moléculaire totale et la diurèse des molécules élaborées ont paru augmenter, mais en général assez faiblement et transitoirement. En tout cas, l'effet cessait dès suppression du médicament.

Dans le Nouveau Traité de Médecine (F. 17, pathologie des reins), il est indiqué dans le traitement des hypertensions, qu'indépendamment des hypotenseurs et des toniques cardiaques, les diurétiques déchlorurants, et en particulier la théobromine trouvent leur application aux différentes étapes de la maladie, pour lutter soit contre la rétention chlorurée sèche, soit contre la rétention hydro-

chlorurée, même quand celle-ci semble être la conséquence de la défaillance cardiaque.

Pour Savy et Delore, dans les néphrites chroniques hypertensives simples, la nécessité de la théobromine n'apparaît pas.

Parfois, quand il y a coïncidence d'azotémie et de chlorurémie, la théobromine, en déclanchant une crise polyurique et polychlorurique, provoque en même temps une crise azoturique et l'abaissement de l'urée sanguine ; mais cela n'est qu'une action indirecte de la théobromine, contrôlable à l'occasion des poussées aiguës d'imperméabilité rénale. (Traité de médecine).

A part ce cas, plutôt rare, la théobromine paraît inutile dans la néphrite azotémique pure, elle cède le pas aux diurétiques azoturiques dont la scille est le type.

Chez les rénaux à cœur défaillant, la digitale semble plus indiquée, elle y est plus active. En ces cas, la théobromine affirme rapidement son impuissance. Savy et Delore en publient une observation. Chez ces malades, on combinera les traitements digitalique et théobromique, se réservant de les cesser rapidement, le premier à cause des possibilités d'accumulation, le second en raison de son inutilité.

Dans le domaine rénal la théobromine a cependant des contre-indications, c'est ainsi que les néphrites aiguës et les poussées aiguës au cours des néphrites chroniques, loin de bénéficier de son action, peuvent en subir de graves inconvénients. L'irritation et la congestion rénale qu'elle provoque, s'associant aux perturbations existantes, loin de favoriser la diurèse, risquent de bloquer le

rein complètement. Des hématuries seraient même à craindre.

C'est peut-être le seul point qui rallie l'accord de la majorité des auteurs. On la donnera en ce cas et fort prudemment lorsque les phénomènes aigus auront disparu et quand la diurèse aura tendance à se rétablir.

Cette action rénale nuisible de la théobromine dans les cas aigus existe aussi pour les néphrites chroniques. Amar, Feuillé signalent l'augmentation transitoire de l'albuminurie et même parfois son apparition au cours de l'administration du médicament.

Huchard remarqua aussi cette augmentation de l'albumine et se demanda s'il fallait soupçonner le médicament ou la résorption du liquide des œdèmes et des hydropisies s'éliminant par les reins.

« Cette interprétation est vraisemblable ; cette augmentation de l'albuminurie semble être, en effet, un phénomène assez général, contemporain de la résorption des œdèmes, que cette résorption soit spontanée ou provoquée par le régime déchloruré, la digitale, ou la théobromine. (Savy et Delore).

La caféine, donnée à hautes doses aux animaux de laboratoire et continuée longtemps, provoque des manifestations néphritiques.

On a même comparé l'action rénale de la théobromine à celle de la cantharidine.

En résumé, l'étude de ce chapitre se réduit aux considérations suivantes :

a) *La néphrite chlorurémique bénéficie surtout de la médication théobromique.*

b) *Cependant si la maladie est trop avancée, le médicament n'agit plus.*

c) *Elle est un adjuvant du régime déchloruré. Son action cesse avec sa suppression.*

d) *Son action sera suivie par la cantine et la bascule. Il serait dangereux de la prolonger inutilement, car elle peut altérer plus gravement le rein malade.*

c) *Elle ne sera pas donnée dans les cas aigus.*

II. — Affections cardiaques et théobromine

Il est assez difficile de se faire une idée de son action dans les cardiopathies. Les divergences d'opinion que l'on rencontre dans la littérature semblent résulter : 1° d'observations non probantes ; 2° d'une association médicamenteuse qui a masqué l'effet propre de la théobromine ; 3° de cas compliqués, ne répondant pas simplement à une affection cardiaque.

Pour Huchard, la diurèse théobromique est plus rapide, aussi abondante, plus sûre que la diurèse obtenue par la digitale.

Certains se montrent très enthousiastes de son emploi dans les épanchements des asystoliques. (Martinet, Arnouzan, Cushny, Sollmann, Heitz).

D'autres semblent plus réservés sur son efficacité. (Courmont et Genet, Cordier, Le Noir et Camus).

Comme on le voit, contrairement à ce que l'on pour-

rait penser, l'accord est loin d'être réalisé sur la valeur diurétique de la théobromine dans les cardiopathies.

« Ainsi les auteurs se groupent en deux camps opposés. Où est la vérité ? Nous la croyons plus proche du second que du premier. Il importe de souligner que les cas dans lesquels la théobromine agit vraiment indiscutablement chez les cardiaques, sont les cas où elle est précédée ou accompagnée de la digitale dont on connaît l'action diurétique non seulement indirecte mais directe.... il faut bien avouer que la plupart du temps la théobromine seule ne donne aucun résultat. » (Savy et Delore).

Après avoir donné la digitale, on s'efforcera de prolonger la diurèse par l'administration de médicaments diurétiques, surtout la théobromine dont l'emploi rend des services inappréciables dans le traitement des cardiopathies avec insuffisance rénale.

Savy et Delore ont observé une dizaine de cardiaques divers en état d'asystolie avec œdèmes ; la théobromine leur a été donnée à la dose de 1 gr. 50 à 2 gr. par jour après cessation de la digitale et indépendamment de toute autre médication : l'effet sur la diurèse et sur le poids a été nul.

Dans un cas de gros cœur « primitif » avec asystolie et anasarque chez un sujet pesant 126 kilos, ils ont constaté que la théobromine, donnée à plusieurs reprises avant et après les ponctions, sous diverses formes et à la dose de 2 gr. par jour, ne modifia en aucune façon la diurèse qui se maintint autour de 1 litre ; ce ne sont que les ponctions et la digitaline donnée à hautes doses qui permirent d'évacuer les 38 litres de liquide retenus.

Gallavardin la recommande dans la « période trou-

blée » des cardiopathies, mais il l'administre à la suite de la digitale.

On a vu dans la théobromine un médicament agissant sur la fibre cardiaque. Cette action vient bien loin derrière celle de la digitale, elle ne serait pas suffisante en tout cas pour expliquer l'action diurétique. D'ailleurs la théobromine a une action diurétique bien inférieure à celle de la digitale dans les cardiopathies.

Il semble plus logique d'associer les deux médications. Les hydropisies cardiaques profitent largement de cette association et les deux médicaments, loin de se gêner, s'entr'aident mutuellement.

L'un rend à la fibre cardiaque son énergie défaillante, l'autre aide le rein au cours de la diurèse, et la renforce.

Dans son précis de thérapeutique, Gallavardin insiste particulièrement sur cette synergie.

« Ainsi, pas plus dans les hydropisies cardiaques que dans les hydropisies rénales, la théobromine n'est une panacée ; chez les asystoliques, elle reste au deuxième plan, derrière la digitale dont elle n'est qu'un adjuvant. » (Savy et Delore).

III. — La théobromine dans d'autres affections

Il serait trop long d'énumérer toutes les affections dans lesquelles la théobromine fut employée. Nous citerons simplement les plus courantes.

On la prescrit encore dans les œdèmes et épanchements hépatiques.

Dans les cirrhoses, en effet, c'est moins le rein qui est en cause que l'obstacle hépato-portal. Les diurétiques ordinaires et en particulier la théobromine ne sont que d'un maigre secours pour vider les épanchements et l'ascite. On peut en essayer cependant l'emploi si l'on soupçonne en outre une rétention chlorurée d'origine rénale.

Certains auteurs se montrent cependant partisans de son emploi. Le Calvé la donne même après la ponction, pour éloigner la date de réapparition de l'épanchement vidé.

Pour Savy et Delore, la théobromine n'a jamais fait reculer l'heure de la paracentèse. Ils ont d'ailleurs vérifié par des observations probantes l'impuissance de la théobromine à augmenter la diurèse des cirrhotiques.

Steinberg se montre partisan de l'emploi de la théobromine chez les pleurétiques. Il semble assez logique de recourir à la médication diurétique qui dérivera par le rein la sérosité en stase. Dans ce domaine aussi les contradictions s'accumulent, les uns étant très partisans des diurétiques, les autres, la majorité, ne leur reconnaissant aucune action. Les succès obtenus tiennent à ce fait que l'épanchement est d'origine mécanique, ou encore que la médication a été prescrite quelques jours avant la diurèse de défervescence. Il semble bien admis actuellement que la théobromine ne peut rien dans les épanchements séreux inflammatoires des grandes cavités (plèvre, péritoine).

L'hypertension solitaire ne tire pas grand bénéfice de l'emploi de la théobromine. La diurèse est obtenue certainement avec plus d'efficacité par les boissons aqueuses. D'ailleurs, elle n'abaisse la tension que de peu. Un

régime approprié, une hygiène physique, sexuelle et morale, sévère, donneront de bien meilleurs résultats.

On aura plus de succès de la médication diurétique dans la défaillance cardiaque des hypertendus, mais encore une fois ce sera la digitale qui amorcera la diurèse que la théobromine pourra prolonger et accentuer.

Les maladies de la nutrition eurent recours à la théobromine. Il ne semble pas qu'elles en aient tiré grand parti. Ainsi, chez les obèses pléthoriques ou hypertendus, elle ferait maigrir par soustraction du chlorure qui s'interpose entre les lobules graisseux. Dans ce cas encore, les traitements adjuvants, les mesures diététiques, physiothérapeutiques, font le gros de la besogne, mais la théobromine a bénéficié du succès de la cure.

Les partisans de cette médication dans l'obésité l'emploient d'ailleurs en association avec le régime et les prescriptions hygiéniques.

Elle a encore été employée dans la goutte, la gravelle, les diverses lithiases, le rhumatisme chronique. D'ailleurs ces maladies de la nutrition répondent bien mal aux thérapeutiques actuelles. Un grand nombre de médicaments en ont tenté l'assaut, sans grand succès. La théobromine était vouée à un échec complet avant que de partir.

Puis, maintenant, la foule disparate des affections les plus inattendues, où la théobromine est venue s'échouer.

C'est l'asthme que Sedillot considère comme une diathèse qui ressortit de l'insuffisance hépatique, le ramollissement cérébral (Ramond), l'ictère infectieux grave (Troisier), l'accident sérique tardif, en particulier chez les asthmatiques, les urticariens, les migraineux, les

instables du système vago-sympathique, les endocri-
niens, les tuberculeux. (Immunité : 15 mai 1928).

Ce long chapitre n'a guère été à l'avantage de la théo-
bromine. Il serait faux cependant de ne donner que
défaut à ce produit. Pour Dieulafoy c'est un « excellent
diurétique », et s'il fallait choisir dans le fatras de la
pharmacopée, les médicaments indispensables aux
besoins quotidiens, elle subsisterait en bonne place.
Mais on a eu le tort de la considérer comme une panacée,
et loin de bénéficier de cet emploi désordonné, elle per-
drait rapidement la considération qui l'entoure. Le pra-
ticien, dépité, déçu souvent dans ses exigences, la sous-
estimerait. C'est un diurétique merveilleux, son emploi
judicieux lui conservera une renommée enviée dans le
lot imposant et sans cesse grandissant des diurétiques.

CHAPITRE VII

Observations

(Service de M. le Professeur Savy)

OBSERVATION N° I

Ch. Ch. Néphrite chronique, consécutive à un abcès de l'amygdale datant de 5 ans. Insuffisance ventriculaire gauche, hydrothorax double, œdèmes.

La digitale agit constamment en tant que diurétique. La théobromine reste sans action, elle n'augmente pas la diurèse, et le malade ne tient pas à continuer la médication, car il met sur son compte la céphalée dont il souffre chaque fois qu'on le soumet à la cure théobromique.

19 octobre	2 l. 500		
20 octobre	2 l. 200		
21 octobre	2 l. 600	Théobromine	2 gr.
22 octobre	2 l. 400	—	—
23 octobre	2 l. 600	—	—
24 octobre	2 l. 500	Arrêt du traitement	

du 25 au 27, la diurèse n'a pas varié malgré l'arrêt du traitement; elle est restée toujours comprise entre 2 l. 200 et 2 l. 600.

OBSERVATION N° 2

c

L...., 18 ans, néphrite chronique hydropigène.

10 octobre	800
11 octobre	800
12 octobre	900
13 octobre	900

Théobromine 1 gr. 5

14 octobre	700
15 octobre	1.100
16 octobre	2.000
17 octobre	1.900

Arrêt de la théobromine. On donne chlorure de Ca (2 gr.)

18 octobre	2.000
19 octobre	2.000
20 octobre	idem

La théobromine a provoqué une diurèse appréciable.

OBSERVATION N° 3

S... Néphrite chronique hypertensive non compliquée :

19 décembre	2.400
20 décembre	2.000
21 décembre	2.100

Théobromine, 1 gr. 50 par jour

22 décembre	1.900
23 décembre	2.100
24 décembre	1.700
25 décembre	2.200
26 décembre	1.500

27 décembre	1.700
28 décembre	1.300
29 décembre	1.700

OBSERVATION N° 4

Mme G... Cardio-rénale en état d'anasarque avec oligurie prononcée. La diurèse ne dépassa jamais 0 l. 600 pendant tout le mois de décembre, que l'on donnât ou non de la théobromine.

OBSERVATION N° 5

M. Ch. Gros cœur primitif avec asystolie et anasarque. Sujet de 126 kilos.

La théobromine (2 gr.), donnée à plusieurs reprises avant et après les ponctions, n'eut pas d'action sur la diurèse qui se maintint autour de 1 litre.

On vida le malade de ces œdèmes et épanchements grâce aux ponctions et à la digitaline.

OBSERVATION D° 6

D..., cirrhose, ascite légère.

18 décembre	2.800
19 décembre	2.500
20 décembre	2.500
Théobromine, 2 gr. par jour	
21 décembre	2.800

22 décembre	1.400
23 décembre	2.000
24 décembre	2.500

Arrêt de la théobromine

26 décembre	2.500
27 décembre	2.700
28 décembre	2.500
29 décembre	3.000

OBSERVATIONS N° 7

P..., cirrhose éthylique, anasarque :

19 octobre	0.500
20 octobre	0.600
21 octobre /.....	0.200
22 octobre	0.500

Théobromine, 2 gr. par jour

23 octobre	0.400
24 octobre	0.450
25 octobre	0.400
26 octobre	0.500
27 octobre	0.700
28 octobre	0.500
29 octobre	0.600
30 octobre	0.500

OBSERVATION N° 8

M. V..., 56 ans. Cirrhose éthylique avec œdèmes des membres inférieurs. Ascite.

Chez ce malade on a suivi l'effet des diurétiques les plus divers par la cantine et la bascule. La diurèse n'a pas été modifiée sensiblement et l'on doit recourir aux ponctions et à l'association neptal-chlorure de calcium.

21 mai	93 kilos	2 l. 500	Ca Cl ²
22 mai	94 k. 800	1 l. 500	—
23 mai	95 k. 500	2 l.	—
24 mai	96 k. 300	1 l. 3/4	—
25 mai	97 kilos	2 l.	Théobromine 2 gr.)
26 mai	98 k. 400	1 l. 500	— —

la théobromine ne modifia pas la diurèse et l'on dut recourir le 1^{er} juin à la ponction de l'ascite.

2 juin	86 kilos	2 l. 500
3 juin	87 kilos	3 l.
4 juin	87.500	1 l. 500
5 juin	89 kilos	1 l. 500

OBSERVATION n° 9

L..... J. Hypertendu. 19/10 (de GALLAVARDIN).

La diurèse oscille entre 1.000 et 1.500 du 4 au 12.

13 septembre.. 1.500 Théobromine 1 gr.⁵⁰

14 — .. 1.200 — —

15 — .. 1.300 — —

La tension reste à 19/10.

OBSERVATION N° 10

F..... J., 23 ans.

Pleurésie purulente gauche.

Gros œdèmes jambiers.

11	janvier		1.600
12	—		1.700
13	—		1.900
14	—		2.700
15	—		3
Théobromine 1 gr. 50			
16	—		1.700
17	—		1.900
18	—		1.700
19	—		1.800
20	—		1.900

OBSERVATION N° 11

M...., hydarthrose blennorragique bénigne.

La diurèse quotidienne entre le 24 août et le 29 août
est 1.500 à 2.000 cc.

On donne 2 gr. de théobromine

30 août		2.000
31 août		1.700
1 ^{er} septembre		1.500
2 septembre		1.000
3 septembre		1.2000
4 septembre		1.500

OBSERVATION N° 12

H..., 25 ans. Bonne santé.

5 août		1.700
6 août		1.800

7 août..... 1.650

8 août..... 1.700

Théobromine 1 gr. 50

9 août..... 1.800

10 août 1.550

11 août..... 1.700

12 août..... 1.600

La théobromine n'a pas modifié la diurèse.

CHAPITRE VIII

Mode d'administration et doses

L'insolubilité de la théobromine oblige d'administrer ce médicament sous forme de cachets. On fractionne la dose par cachets de 0 gr. 50.

On a beaucoup discuté la question de savoir si il y avait avantage ou non à solubiliser la théobromine ; les uns (van Aubel, Corin) ont soutenu que l'administration d'un alcalin destiné à solubiliser la théobromine diminuait la puissance diurétique de ce médicament. Si cette opinion n'a point prévalu, il n'a point davantage paru nécessaire d'avoir recours à cette solubilisation *in vitro*, peut-être parce que, suivant Mayor, la théobromine soluble, pénétrant plus rapidement dans le sang, agira de façon plus brusque et ainsi plus transitoire.

Brissemoret conseille de dissoudre la théobromine à la faveur du phosphate trisodique, mais la dose nécessaire à employer serait de 4 gr. pour 1 gr. de ce diurétique.

Une faible dose de salicylate de soude (2 à 3 grammes), prise séparément, augmente l'action de la théobromine.

On pourrait prescrire de même le benzoate de soude (Manquat).

La dose habituelle est de 1 gramme à 1 gr. 50 par jour; on ne dépasse généralement pas 2 à 3 grammes et on n'arrive qu'exceptionnellement à 4 ou 5 grammes.

Quand la diurèse est établie, on peut prolonger l'emploi du médicament à dose moindre (un à deux ou trois cachets de 0 gr. 50) (Manquat). Si la théobromine provoque des accidents gastriques, Huchard conseille d'ajouter 0 gr. 25 de phosphate de soude par dose de 0 gr. 50.

On a donné de l'administration chimique de la théobromine le schéma suivant, chez l'adulte (Schrøder) :

1^{er} jour : 4 grammes en 6 cachets.

2^{me} jour : 4 grammes en 8 cachets.

3^{me} jour : 5 grammes en 10 cachets.

Ensuite, cesser 5 jours, puis recommencer à raison de 2 à 3 grammes pendant 3 jours de suite.

Pic pense qu'il est plus simple et aussi efficace de donner 1 gr. 50 par jour, en 3 cachets, durant 5 à 7 jours.

Ambard rappelle que « la question de la dose est d'une importance indiscutable ; l'expérience montre que des diurèses qui ne peuvent être déclanchées par 0 gr. 50, le sont souvent par des doses de 1 gr. 50 à 2 gr. Ce n'est que dans les cas d'échecs que l'on devra recourir à une dose supérieure de théobromine, laquelle pourra d'ailleurs être mal tolérée ».

Pour Le Noir et Camus, la dose de 1 gr. 50 semble trop faible. A ce taux, ils n'ont jamais obtenu que des résultats insignifiants.

G. Sée allait jusqu'à 4 et 5 gr., en commençant par

2 gr. et augmentant de 1 gr. par jour ; il suspendait alors la médication pendant cinq jours, puis, si besoin était, prescrivait à nouveau durant trois jours.

Huchard ne dépassait pas 4 gr.

Pour Taylor, la dose de 5 gr. est nécessaire pour assurer le maximum d'effet.

Savy et Delore considèrent la dose de 1 gr. 50 comme un peu faible et la dose de 2 gr. comme une ration moyenne. « Il ne saurait y avoir là, disent-ils, de formule absolue ; il faut tenir compte du poids du sujet, accru souvent considérablement par l'anasarque ; la dose optima ne saurait être la même pour un individu pesant 70 kilogr. et pour un autre, grand infiltré que nous soignons actuellement, et dont le poids dépasse 120 kilos. Il y a là un point de vue qui ne semble pas avoir été pris suffisamment en considération ».

En résumé, les doses habituelles sont de 1 gr. 50 à 2 gr. Les fortes doses risquent de donner des accidents d'intolérance.

Conclusions

1° La théobromine est un des médicaments les plus remarquables de la thérapeutique moderne. C'est un diurétique facile à manier, très efficace dans les néphrites chroniques hydropigènes et dans les œdèmes d'origine cardiaques.

2° Les résultats très satisfaisants obtenus dans les affections précédentes, ont conduit à étendre exagérément son domaine et ses indications ont dépassé le cadre étroit primitivement établi. Elle est utilisée couramment dans les diverses variétés de rétention aqueuse ou toxique.

3° Ce produit n'agit vraiment qu'en cas de rétention chlorurée, à condition que le rein soit suffisamment perméable et que lui soient associés le régime déchloruré et la cure de réduction des liquides.

4° On en limitera surtout l'emploi aux néphrites chlorurémiques hydropigènes. Dans les stases cardiaques, elle a une action très inférieure à celle de la digitale à laquelle on l'associe habituellement. Chez les rénaux à cœur défaillant, son action inconstante s'épuise rapidement.

5° Les courbes de poids et de diurèse suivront les progrès obtenus et permettront de ne pas prolonger une cure devenue inutile, si le rein ne réagit plus.

6° Elle paraît inefficace dans les néphrites chroniques hypertensives ou azotémiques, dans la néphrose lipoïdique. Elle n'agit pas dans les ascites et œdèmes cirrhotiques, dans les épanchements séreux inflammatoires. Son action est très problématique dans les maladies de la nutrition. Elle n'augmente pas la diurèse de l'individu sain.

7° Elle est contre-indiquée dans la néphrite aiguë et les poussées aiguës des néphrites chroniques.

8° Elle provoque de l'irritation et de la congestion du rein, ainsi que quelques accidents d'intolérance, qui restreignent son emploi, quoiqu'elle soit peu toxique.

Vu :
LE DOYEN,
JEAN LEPINE.

LE PRÉSIDENT DE LA THÈSE,
SAVY.

Vu et permis d'imprimer

LYON, le 31 Octobre 1930

LE RECTEUR, PRÉSIDENT DU CONSEIL DE L'UNIVERSITÉ,
JOSEPH GHEUSI.

Bibliographie

- AMAR. — Recherches physiologiques sur l'emploi de la digitale et de la théobromine (Th. Paris 1909-1910).
- ANTEN (H.). — Recherches sur actions diurétiques (Pr. Méd. 1901, p. 180).
Arch. de Pharm. et de Thérap. (Juin 1901, T. VIII, p. 455).
- ARNAUD (F.). — *Thérap. pharmacol. et Mat. méd.* 1930.
- ARNOZAN (X.). — Traité de thérapeutique.
- ASCHER et MICHAUD. — Beitrage zur physiol. der Drüsen. (*Zeitschrift für Physiol.* 1904).
- BARRIER. — Contribution à l'étude de la théobromine et de son pouvoir diurétique (Th. Toulouse 1909).
- BARONAKI. — De l'emploi de la théobromine dans l'asystolie des vieillards (Th. Paris 1896-97).
- BECCO et GILKURET. — *Ann. Soc. Méd. Liège* (Août-Sept. 1904).
- BELLON. — Contribution à l'étude des médicaments diurétiques et spécialement des diurétiques déchlorurants (Th. Lyon 1911).
- BENECH. — L'allylthéobromine (Théobr. injectable (*Revue Méd. Est*, Nancy, Nov. 1920, p. 88-95).
- BENECH. — Modifications de l'élimination chlorurée par l'allylthéobromine (*Compte-rendu Soc. biol. Paris* 1921) LXXIV, p. 31-94).

- BENECH. — Essais chimiques d'une théobromine injectable (allylthéobr.) (*Revue Méd. Est*, Nancy, 1921, XLIX (p. 101-109).
- BONNAMOUR et IMBERT. — *Journal phys. et pathol. générale*, juillet 1912.
- CALVET. — Notes sur l'action hypnagogue de la théobr. chez les cardiaques (*Bull. Soc. Méd. Chir. de la Drôme*, Valence et Paris, 1904, V. 31-38).
- CARNOT, RATHERY, GÉRARD. — *Soc. biol.*, 23 juillet 1921.
- CARRON DE LA CARRIÈRE. — Les hypertendus artériels et la cure de diurèse (*Prés. Méd.*, 17 juill. 1919).
- CHAUFFARD et LOEDERICH. — Mal des reins (*in Tr. de Méd. et de Thérap.* 1909).
- CHEINISSE. — La médication diurétique (*Pr. Méd.*, 12 février 1921).
- CHEVALIER (J.). — Théobromine cristallisée et impuretés contenues dans la théobromine commerciale (*Bullet. gén. Thérap.*, Paris 1914, CIXVIII 599-604).
- COHUSTEIN. — Thèse Berlin 1892.
- CORDIER. — Thèse de Lyon, 1904.
- COTTET. — La cure de diurèse (Etude de physiol. pathol., (*Paris Médical*, 1904).
- COURMONT (P.). — Précis de pathol. générale.
- COURMONT (J.) et GENET. — *Bull. Soc. Méd. Hôp. Paris*, 1904. *Lyon Méd.* 1904.
- COUTIÈRE. — *Biologie Médic.*, octobre 1928.
- CUSHNY (A. R.). — *A text-book of pharmacology and therapeutics*.
- DALOUS et SERR. — *Journ. phys. et pathol. générale*, 1902.
- DEBOURDEAUX. — Dosage de la théobromine (*Journ. pharm. et chim.*, Paris 1917).
- DEBOVE et ACHARD. — *Manuel de Thérap.*, 1902, tome III, p. 14.
- DESTOUCHES. — La santhéose (*Arch. génér. de Médecine*, n° 18, 1904).

- DIEULAFOY. — *Manuel de Pathol. interne*, 14^e édit., t. III.
- DRESEK. — Über diurèse und ihre Beeinflussung durch
Pharmakologische Mittel (*Archives für exp. Pathol. und
Pharm.*, 1892).
- DUJARDIN-BEAUMETZ. — *Dictionnaire de Thérap.*, 1889.
- DROZDOVSKY. — Expérience sur l'action de la théobromine
dans les affections néphritiques et cardiaques (*Bolnitsch
Gaz. botkina*, St-Petersbourg, 1891)
- EMERY et WRIGHT. — Studies in synthetic drug analyses :
estimation of theobromine (*J. indust. el engin chem.*,
Easton, Pa 1918 X 605).
- FEUILLIÉ. — Glycosuries et carbonaturies .Glycosurie par la
théobromine (*Compte-rendu Soc. biol. Paris*, 1919,
IXXXII, 320-322).
- FISCHER. — La théobromine (*Journal de Pharm.*, 1900,
p. 374, t. III).
- FIESSINGER. — *Journ. des Pratic.*, 25 août 1928.
La thérap. en vingt médicaments, 1918.
- FRANÇOIS. — Essai de la théobromine (*Journal pharm. et chim.*
1898, p. 521).
- GALLAVARDIN. — Précis des maladies du cœur et de l'aorte.
- GALLAVARDIN et PÉHU. — De la théobromine comme hypna-
gogue au cours de certaines cardiopathies artérielles
(*Lyon Méd.* 1903, p. 695-697).
- GARNIER. — La théobromine et son action diurétique (*Rev.
Méd. Est*, 1903)
- GAUTHERIN. — Thèse Paris, 1904.
- GAYRAL. — Thèse Paris, 1897.
- GILBERT et THOINOT. — *Traité de Méd. et de Thérap.* 1909. Ma-
ladies des reins, p. 116-125.
- GRAM. — Klinische Versuche über die diuretische Wirkung
des Theobromins (*Thérap. monatsch*, Berlin 1890,
IV, 10-19).

- GUILLERMON. — Association calcium-théobromine dans le traitement des œdèmes des cardiaques et des cardio-rénaux (Thèse Paris 1929).
- GUILLERMIN. — A propos de la théobromine (*Bullet. génér. Thérap.*, Paris 1914, CXLVII, 625-627).
- GUNZBOURG. — Über theobrominaus Scheidung und theobromindiurese (*Biochim. Zeitsch.*, Berlin 1922, CXXIX, p. 549-562).
- HAOND. — Le pronostic des néphrites chroniques hydropigènes basé sur l'action diurétique et déchlorurante de la théobromine (Lyon, Thèse méd. 1920-21).
- HENRIJEAN. — Le cœur, les médicaments cardiaques et l'électro-cardiogr.
- HÉRAUD. — Dictionnaire des plantes médicinales.
- HERESSE. — Théobromine et allylthéobromine (*Prat. Méd. franç.*, Paris 1921-22, I, p. 1041-1043).
- HOLLE. — Klinische Beobachtungen über das Theobromin natrio-aceticum, agürin (Thèse Munich, 1902).
- HUCHARD. — Traité clinique des maladies du cœur et de l'aorte, 1899.
- Traité de thérapeutique appliquée, de A. Robin.
- *Courrier Médical*, 25 novembre 1906.
- *Journal des Praticiens*, 22 février 1903.
- HUCHARD et FIESSINGER. — La théobromine (*Rev. générale de chimie et de thérap.*, Paris 1909, XXIII, p. 634-638).
- HUGOUNENCQ et FLORENCE. .. Principes de Pharmacodymanie.
- JORISS. — Sur quelques dérivés de la théobromine (Thèse Lyon 1902).
- JOUISSE. — Contribution à l'étude critique et thérapeutique de l'allylthéobromine (Thèse Paris 1920).
- KNAPP et WADSWORTH. — *Pharm Journ. T.* cxiii, p. 119, 1924.
- KOUIDJY-POMERANTZ (Mme). — Thèse Paris, 1890.
- KRUGER et SCHMITT. — Sur les produits d'élimination de la Théobromine par les urines. *Berichte der deut. chem. Gesellschaft* ; t. 32, p. 2677.

- LAMY et MAYER. — Etude sur la diurèse. (*Journal physiol. et path. gen.*, 1906).
- LAUDER-BRUNTON. — Pharmacology Therapeutics and Materia medica. (London 1887).
- LEBEAU et COURTOIS. — Traité de pharmacie chimique, 1929. T. II, p. 995).
- LE CALVÉ. — L'œdème, 1925.
- LE GALLEN. — Contribution à l'étude pharmacodyn. et thérap. de la Théobromine. (Th. Bordeaux, 1912).
- LEMOINE DE VERNON. — Théobromine et digitale (Etude clinique comparative). Th. Lyon, 1898.
- LE NOIR et CAMUS. — *Journal physiol. et path. gén.*, 1903.
- LEVENSON. — Quelques observations sur l'action de la théobromine. (Th. Genève, 1898).
- LIAN. — *Médecine Internationale illustrée*, mars 1928.
- LOEWI. — Mode d'action de la digitale et des diurétiques de la série purinique. (*Wiener Klinische Wochenschrift*, n° I, 1907).
- LYON. — Tr. élémentaire de clinique thérapeutique.
- LYONNET et BOULUD. — Précis de l'art de formuler.
- MAIRET. — Recherches sur les diurétiques. (*Manuel médical*, 1879-1880).
- MANDRU. — *Paris Médical*, 8 août 1928.
- MANQUAT. — Traité de thérapeutique.
- MARGOULIS. — De l'action diurétique de la théobromine. (Thèse Paris 1895).
- MARTINET. — Diurétiques de la série xanthique. (*Revue Médicale* 1906).
- Les médicaments usuels (1908).
 - *Presse Médicale*, 8 décembre 1915.
 - Thérapeutique clinique.
- MAUREL. — *Bulletin général thérapeutique*, 1880.
- MERCIER. — Etude pharmacodynamique de quelques homologues supérieurs de la théobromine. (Travail du labo-

- ratoire de pharmacologie et de mat. méd. de la Faculté de Paris. Paris, Thèse méd. 1922).
- NEUHOF. — Intravenous injections of theobromine sodium, salicylate. New-York. *Méd. Journ.* 1913. xcviii, 815-817.
- NOBECOURT. — Digitale et théobromine chez les enfants. (*Journal Médical*, Paris 1911, 25. XXIII. 971-973).
- NOBECOURT et AMAR. — Recherches sur l'emploi de la digitale et de la théobromine chez l'enfant. (*Arch. méd. enf.* Paris 1910).
- PAL. — *Presse Médicale*, 30 mai 1928.
- PIC. — La diurèse. (*Journal méd. français*, n° 7. Juillet 1922).
- Les médicaments diurétiques. (Rapport au XII^e Congrès français de médecine, Lyon 1911).
- PIC et BONNAMOUR. — Des modifications histologiques et expérimentales du rein sous l'influence des diurétiques déchlorurants. (Congrès international de médecine de Londres. Section thérap. 8 août 1913).
- PIZZINI. — *Journal physiol. et path. gén.* 1910, p. 275.
- POUCHET. — Précis de pharmacologie et de mat. méd. 1908.
- Etude pharmacodynamique de l'allylthéobromine. (*Gazette des Hôpitaux*, 23-25 novembre 1920).
- RADENAC. — Thèse Bordeaux 1922.
- ROCH et Mlle COTTIN. — De la théocine comme diurétique (*Arch. méd. gén.*, 1908).
- ROCH et KATZENELBOGEN. — De l'allylthéobromine et de son action diurétique et déchlorurante comparée à celle de la théobromine. (*Schweitz méd. Woch. Basel.* 1921, LI, p. 1009-1011).
- ROSENTHAL. — *Bulletin général thérapeutique*, Paris 1912.
- SACCONE. — *Journal physiol. et path. gén.*, 1911, p. 1027.
- SAINT-YVES. — Thèse Lyon, 1920.
- SAVY et DELORE. — Etude critique de l'action diurétique de la théobromine. (*Journal de Méd.* de Lyon, 5 mars 1930).
- SCHNEIDER. — Uber das Schicksal des Cafeins und Theobromins in Tierkörper. (Thèse de Dorpat, 1884).

- SEDILLOT. — *Journal Médical* (1^{er} juin 1928).
- SERGENT, RIBADEAU, DUMAS. — *Traité de path. interne.*
- SERR. — *Etude expérimentale et clinique sur la diurèse provoquée et contrib. à l'étude de la théobromine.* (Thèse Toulouse 1906).
- SIEVERS et TALQWIST. — *Bulletin Thérapeutique*, 1897.
- SOLAKOLU. — *L'agurine, sel soluble de théob.* (Th. Paris 1901).
- SOLLMANN. — *Manuel of Pharmacology* (3^e édition 1911).
- SOULIER. — *Traité de thérap. et de pharmacologie*, 1891.
- STEINBERG. — *Contribution à l'étude de la théobromine.* (Thèse Montpellier, 1897).
- TARGOWLA et LAMACHE. — *Effets de la théobromine sur la sécrétion du liquide C. R.* (*Paris Médical*, 8 janvier 1927).
- THÉOARI et GIURÉA. — *Journal phys. et path. gén.*, 1910.
- THOMAS. — *Action de la théobromine sur la tension artérielle.* (*Bulletin gén. thérap.*, Paris 1899, CXXXVII, 492-501).
- TOPP. — *Kaffolid-Abbau der 7-9. Diethylharnsäure und des théobromins.* (Thèse Hamburg 1911).
- VÆLAR DE PLAVEC. — *Presse Méd.*, 31 décembre 1909.
- *Arch. de Pharmacodynamique et de Thérapeutique*, (1904, t. XIII, p. 275).
- VAQUEZ. — *Maladies du cœur.*
- WADSWORTH. — *Expérimentation of théobromine in coca and its products.* (*Analyst. London*, 1921, p. 32-37).
- *Notes on the solubilities of théobromine.* (*Analyst.*, London, 1920, XLV, p. 133).
- WIDAL et JAVAL. — *La chlorurémie et la cure de déchloruration dans la maladie de Bright.* (*Etude sur l'action déchlorurante de quelques diurétiques.* *Presse Médic.* 7 octobre 1903).
- WIDAL, LEMIERRE et PASTEUR-VALLÉRY-RADOT. — *Nouveau traité de médecine, pathologie des reins, chapitre 18.*
-

TABLE DES MATIÈRES

INTRODUCTION	9
CHAPITRE II. — Historique.....	15
CHAPITRE III. — Obtention de la théobromine	21
CHAPITRE IV. — Etude pharmacodynamique	27
CHAPITRE V. — Toxicité. Accidents d'intolérance ..	37
CHAPITRE VI. — La théobromine en clinique.....	41
CHAPITRE VII. — Observations	55
CHAPITRE VIII. — Mode d'administration et doses ..	63
CONCLUSIONS	67
BIBLIOGRAPHIE	69



IMP. BOSC FRÈRES & RIOU

42, QUAI GAILLETON

LYON



